

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

Institut d'Hygiène, de Bactériologie et de Parasitologie

DIRECTEUR : PROFESSEUR P. HAUDUROY

L'inoculation de bacilles tuberculeux chez le cobaye traité à la cortisone

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du
grade de docteur en médecine dentaire

par

JEAN-JACQUES TETAZ

Médecin-dentiste diplômé de la Confédération suisse

Originaire de Montagny-s/Yverdon (Vaud)

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

LAUSANNE

IMPRIMERIE DES ARTS ET MÉTIERS

1957

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

Institut d'Hygiène, de Bactériologie et de Parasitologie

DIRECTEUR : PROFESSEUR P. HAUDUROY

L'inoculation de bacilles tuberculeux chez le cobaye traité à la cortisone

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du
grade de docteur en médecine dentaire

par

JEAN-JACQUES TETAZ

Médecin-dentiste diplômé de la Confédération suisse

Originaire de Montagny-s/Yverdon (Vaud)

LAUSANNE

IMPRIMERIE DES ARTS ET MÉTIERS

1957

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs Paul Hauduroy et Jean-Louis Nicod et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

L'INOCULATION DE BACILLES TUBERCULEUX CHEZ LE COBAYE
TRAITÉ A LA CORTISONE

présentée par M. Jean-Jacques Tetaz, médecin-dentiste diplômé de la Confédération, pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

Lausanne, le 8 mai 1957.

Le Doyen :
Prof. M. VULLIET.

*A mes parents
en témoignage de reconnaissance*

A ma femme

*Que Monsieur le Professeur Paul HAUDUROY trouve ici
l'expression de notre vive gratitude pour avoir bien voulu
nous confier ce travail et pour les précieux conseils qu'il nous
a accordés lors de cette étude.*

PLAN

1. Introduction (but et littérature).
2. Physiologie de la cortisone.
3. Nouvelle méthode.
4. Première expérience (méthode et technique, résultats).
5. Deuxième expérience (méthode et technique, résultats).
6. Conclusions.
7. Bibliographie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Le diagnostic de la tuberculose par l'inoculation aux cobayes de produits pathologiques humains a toujours été retardé par l'attente de six semaines au minimum, pendant lesquelles la maladie évolue. Aussi, pour activer ce diagnostic et donner des résultats plus rapides à la clinique, de nombreux moyens ont-ils été essayés.

Parmi ceux-ci, certains régimes alimentaires, des vitamines, des hormones, l'hyaluronidase et même la pénicilline ont été utilisés et expérimentés dans ce but. Dans un travail publié à l'Académie des sciences de Paris en 1947, des auteurs français, C. Rivière, M. Thély et G. Gautron, ont montré que des cobayes tuberculisés avec une souche virulente de BK et traités journellement avec de la pénicilline sont morts très rapidement : l'autopsie montrait une forte réaction ganglionnaire qui n'était pas constatée chez les animaux témoins (1). Ces expériences furent reprises par la suite par P. Hauduroy et W. Rosset, mais leurs résultats ne confirmèrent pas les conclusions des auteurs français (2). Un travail consacré à l'effet de l'hyaluronidase sur la tuberculose, a mis en évidence son action favorisante sur le développement des foyers tuberculeux. Ces recherches corroborent les observations antérieures sur l'effet de dissémination des bacilles produit par des agents de moindre pureté contenant et produisant de l'hyaluronidase (extraits testiculaires, staphylocoques et streptocoques) (3).

Depuis l'apparition de la cortisone et surtout depuis les constatations faites dans plusieurs laboratoires en 1950, la notion de nocivité de cette hormone fut établie.

D'Arcy Hart et Rees, après avoir étudié l'effet de la fatigue, de certains régimes alimentaires, des vitamines, sans obtenir aucun résultat définitif sur la tuberculose en laboratoire, montrent que des souris atteintes de tuberculose et traitées à la cortisone meurent plus rapidement que des souris témoins non traitées (4). D. Spain et N. Molomut constatent chez des cobayes tuberculisés et traités avec l'hormone surrénalienne des lésions plus diffuses et plus étendues que chez les animaux témoins (5). De nombreux autres travaux confirment également l'action de cette hormone et en particulier ceux de Coste et Bourgeois en 1951 qui trouvent que les lésions tuberculeuses sont plus graves, parmi les cobayes traités à la cortisone pendant 47 jours depuis l'inoculation. Au cours de cette expérience et pour prouver cette aggravation, ils ont utilisé la cortisone et l'ACTH en obtenant les mêmes résultats dans les deux cas (6). Le Maistre et Tompsett, qui ont aussi traité des animaux avec de l'ACTH et de la cortisone, arrivent aux mêmes conclusions (7).

Dans les nombreuses publications parues à ce sujet, les auteurs ne sont pas toujours arrivés à des résultats positifs et parfois même, on trouve des contradictions dans leurs travaux. Les techniques et les doses varient et il semble que l'on peut utiliser indifféremment l'hormone cortico-surrénalienne ou la cortico-stimuline (ACTH) pour étudier leurs effets dans la tuberculose expérimentale de l'animal. Une expérience portant sur des rats albinos tuberculisés et traités, montre que la cortisone diminue la résistance de l'organisme vis-à-vis de l'infection spécifique et augmente la mortalité de ces rats (8). En 1952, Winner et Evans traitent des cobayes tuberculeux avec des doses d'hormone cortico-surrénalienne variant de 2,5 mg. à 15 mg. et ne trouvent aucune différence apparente des lésions entre le groupe traité et le groupe témoin. Ils expliqueraient ces faits par une insensibilité des cobayes à la cortisone (9).

Finalement, dans une expérience où les doses de cortisone varient, les auteurs montrent que la mortalité chez les cobayes cortisonés est plus élevée et qu'elle est due à des infections non spécifiques (pneumonie). Cette mortalité diminue lorsqu'on baisse la dose journalière. Ils concluent qu'une dose de 5 mg. par jour pendant 24 jours accélère le développement de la maladie surtout pendant ses débuts (10).

Parallèlement à toutes ces expériences, les effets de cette hormone sur le test à la tuberculine et sur le BCG ont préoccupé de nombreux chercheurs dont les travaux présentent également des contradictions : la disparition ou la diminution du test sous l'effet inhibiteur de la cortisone n'est pas vérifiée par tous (11). Dans toute cette littérature, il est évident que l'hormone cortico-surrénalienne en injections répétées chez l'animal n'est pas sans avoir une influence néfaste sur l'évolution de la maladie tuberculeuse.

Mais certaines observations faites en clinique ont nuancé les opinions sur les conséquences d'un traitement à la cortisone au cours d'une tuberculose. Actuellement, cette cortico-thérapie existe en clinique mais toujours en association avec des antibiotiques (12).

Sur la base de ces résultats, deux auteurs danois, J. B. Jorgensen et Ringsted, ont essayé d'accélérer le développement de la tuberculose chez le cobaye par des injections répétées de cortisone : ils voulaient réduire à deux semaines la période d'incubation de la maladie, et par là, améliorer la routine du diagnostic de la tuberculose (13).

Malgré leurs conclusions négatives, nous avons repris leur idée et refait la même expérience avec une nouvelle méthode et des techniques différentes. Nous voulons raccourcir le laps de temps qui s'écoule entre l'inoculation des produits pathologiques aux cobayes et la réponse que la clinique demande au laboratoire : c'est le but de ce travail.

PHYSIOLOGIE DE LA CORTISONE

Pour mieux comprendre ce qui se passe lors d'un traitement à la cortisone, nous ferons ici un bref rappel de la physiologie de cette hormone et de son action au niveau d'un foyer infectieux.

On sait que la partie corticale de la glande surrénale a une importance vitale plus grande que la partie médullaire ; sous l'incitation de la corticostimuline (ACTH), hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, le cortex surrénalien produit un assez grand nombre d'hormones classées dans deux grands groupes :

1. les minéralocorticoïdes,
2. les glucocorticoïdes.

Le groupe des minéralocorticoïdes (11 -désoxycorticostérone) assure la régulation du métabolisme du sodium, du potassium et du chlore, ainsi que de l'eau. On suppose que la zone glomérulée est responsable de l'élaboration de ces hormones.

Le groupe des glucocorticoïdes (11 -oxycorticoïde) joue un rôle dans le métabolisme des glucides et des protides. Il favorise la transformation des hydrates de carbone en glycogène dans le foie. Il a aussi une faible action sur les électrolytes, et dans le sang, le nombre des éosinophiles baisse sous son influence. Entre ces deux groupes, il existe des relations antagonistes. A côté des glucocorticoïdes qui se forment probablement dans la zone fasciculée, la corticosurrénale produit encore au niveau de la zone réticulée d'autres hormones qu'on appelle hormones « N » étant donné leur influence dans le métabolisme des protides.

La cortisone fait partie du second groupe. Par son influence, elle détermine une atrophie et un épuisement fonctionnel de la cortico-surrénale, particulièrement de la zone fasciculée, au contraire de la corticostimuline (ACTH) qui entraîne en quelques minutes une activation et une hypertrophie du cortex surrénal touchant presque exclusivement la zone fasciculée.

A part son action sur le métabolisme des glucides et des protides, ce sont les effets anti-inflammatoires très marqués de la cortisone qui sont surtout intéressants au point de vue thérapeutique. Il est reconnu aujourd'hui qu'elle influence les réactions tissulaires inflammatoires. Elle les atténue et peut même, sous l'action de fortes doses, les faire disparaître. Il y a inhibition des réactions du mésenchyme, la migration des leucocytes et la phagocytose ainsi que l'exsudation inflammatoire sont diminuées. La circulation sanguine se trouve également freinée dans la zone inflammatoire.

On en déduit que l'action de la cortisone s'exerce surtout sur les mécanismes de la défense cellulaire. Aucun effet sur la formation des anticorps n'a pu être constaté et il semble donc que le mécanisme de la défense humorale n'est pas touché par cette hormone. Il est donc facile de conclure que sous l'action de la cortisone qui bloquera la défense cellulaire, un organisme sera envahi d'autant plus facilement par les agents microbiens et les toxines que les doses seront élevées.

Ceci explique la contre-indication de la cortisone dans les infections aiguës ou du moins son application sous la protection des antibiotiques dans les maladies infectieuses et particulièrement dans la tuberculose.

NOUVELLE MÉTHODE

Nous fondant sur ce qui avait été fait auparavant par J. B. Jorgensen et Ringsted, nous avons établi une nouvelle méthode expérimentale justifiant notre présent travail.

Il s'agissait d'abord de trouver la quantité optimale d'hormone à injecter. Dans toute la littérature trouvée à ce sujet les doses changent : elles varient de 4 mg. à 6 mg. de cortisone par jour et sont même données en deux fois (14). Cependant, Winner et Evans, par des injections variables d'hormones prouvent que 50 mg. entraînent la mort du cobaye au bout de deux jours. Bloch arrive à diminuer les risques d'une infection non spécifique en baissant la dose de 10 mg. à 5 mg. par jour et admet que 5 mg. est la dose minimale efficace chez le cobaye pour exercer un effet inhibiteur de la réaction à la tuberculine.

Sur ces conclusions, nous avons décidé de donner une dose de 5 mg. par jour et par animal, ce qui nous permet d'éviter une trop grande mortalité causée par des agents non spécifiques au cours de l'expérience. Ces injections répétées pendant plusieurs semaines sans discontinuer seraient suffisantes pour diminuer la résistance organique des cobayes.

Comme dans les expériences précédentes l'administration de l'hormone était presque simultanée avec l'inoculation des BK, nous avons alors décidé d'épuiser la surrénale des cobayes par des injections précédant de plusieurs jours l'inoculation, destinées à provoquer une dégénérescence de la corticale et une inhibition maximale de la défense cellulaire.

Après ce traitement, les cobayes reçoivent une dose paucibacillaire de BK pour se rapprocher le plus du problème clinique. En effet, il arrive fréquemment que les produits à inoculer sont très pauvres en bacilles : le diagnostic se révèle alors difficile, bien que le cobaye soit un animal extrêmement sensible aux BK, et il est évident que l'évolution de la maladie sera d'autant plus lente que le nombre des bacilles injectés sera plus petit.

Lorsqu'il faut, pour des raisons expérimentales, établir des doses contenant une faible quantité de microbes, on se trouve devant un problème technique difficile à résoudre.

Si l'on procède par pesée, 1 mg. d'une souche prélevée sur Löwenstein représente des millions d'unités bacillaires et il faudra procéder à des dilutions. Or, une telle méthode entraîne des erreurs : d'une part, de nombreux microbes restent en amas et ont tendance à précipiter plus vite que les isolés, d'autre part, ceux qui restent collés aux parois du récipient lors des dilutions sont autant de facteurs qui faussent les calculs.

Il existe un autre procédé qui consiste à faire un calcul comparatif entre une solution de microbes de concentration connue et la solution dont on veut connaître la concentration. Malgré une certaine marge d'erreur, nous arrivons à une plus grande précision qu'avec la technique précédente.

Dans notre première expérience d'orientation, nous avons procédé par pesée : les lésions tuberculeuses furent généralisées déjà après 7 à 8 semaines. Les cobayes avaient reçu 0,001 mg. de BK chacun, ce qui correspond d'après Paraff, à environ 40 000 bacilles (15). Dans les expériences suivantes, pour éviter de faire des inoculations aussi riches en microbes, nous avons décidé d'utiliser la seconde méthode.

Nous avons calculé le nombre des BK de la solution à inoculer en procédant par comparaison avec une solution opalescente de staphylocoques dorés contenant environ 10^{-7} unités microbiennes au cc. Après avoir mélangé ces deux solutions dans des proportions définies, nous faisons des frottis que nous colorons par la méthode de Ziehl. En comparant le nombre des staphylocoques et des BK comptés dans plusieurs champs microscopiques, nous pouvons déterminer par règle de trois le nombre des unités microbiennes que

contient notre solution à inoculer : 1 cc. contient environ 5000 BK ($\pm 10^{-1}$) et nous nous rapprochons de l'ordre de grandeur qui correspond aux infections paucibacillaires.

En résumé, il fallait donc inoculer une quantité suffisante de BK pour que tous les animaux soient atteints de tuberculose et d'autre part, faire des injections paucibacillaires pour éviter une généralisation trop rapide de la maladie.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Méthode et technique

21 cobayes pesant en moyenne 300 gr. chacun sont répartis dans trois cages après avoir été soumis à une intradermo réaction à la « vieille tuberculine » (Berna) (0,1 cc. dilué au $\frac{1}{10}$ = 1000 UT) négative chez tous les animaux.

Pour les besoins de l'expérience, les cobayes sont répartis en trois groupes :

Groupe 1 : 9 animaux témoins ne recevant aucune injection de cortisone.

Groupe 2 : 6 animaux qui recevront les injections i-m de cortisone pendant 14 jours à raison de 5 mg. par jour chacun.

Groupe 3 : 6 animaux qui recevront des injections i-m de cortisone pendant 28 jours à la même dose.

L'hormone est administrée par voie intramusculaire, alternativement dans la cuisse droite et gauche. Les cobayes sont nourris à l'herbe matin et soir. Après 14 jours d'injection, les animaux sont tuberculisés avec 0,001 mg. de germes prélevés sur une souche humaine très sensible et ne présentant aucune résistance aux antibiotiques. Seul le troisième groupe reçoit encore des injections pendant 14 jours.

Résultat

Au cours de cette première expérience, nous avons procédé à des réactions à la tuberculine (Berna) chez tous les cobayes. Nous n'avons pu tirer aucune conclusion des résultats car les réactions étaient les mêmes dans les deux groupes et très souvent négatives.

Puis nous avons sacrifié à la sixième, septième et huitième semaine un lot de cobayes de chaque groupe.

Groupe témoin

A l'autopsie, les cobayes présentaient les lésions tuberculeuses suivantes : ganglions avec caséification, nombreux follicules sur la rate et le foie ; la maladie s'étendait presque dans tous les organes à la huitième semaine.

Groupe cortisoné

Nous n'avons pas trouvé des lésions différentes entre les deux groupes cortisonés. L'image de la maladie était semblable à celle observée chez les animaux témoins : ganglions avec caséification, rate grossie avec quelques follicules en surface ; dans la dernière série, la maladie s'était généralisée.

Conclusions

Si dans cette première expérience d'orientation, nous avons attendu la sixième semaine après le début de l'infection avant de commencer les autopsies, c'était pour déterminer quelles étaient les réactions à la tuberculine et également pour observer les lésions cliniques dans les différents groupes. Nous espérions voir des ganglions purulents fistulés, une cachexie, voire même une mort plus rapide chez les animaux cortisonés. Les résultats des autopsies successives ne montrent que peu de différence dans les trois groupes et après deux mois, la maladie s'est généralisée dans tous les organes du dernier lot d'animaux.

Nous pouvons conclure que la quantité de bacilles injectés est trop forte et donne des résultats positifs trop rapides avec des atteintes étendues de la rate et du foie à la sixième semaine déjà ; d'où la

nécessité de trouver une méthode précise permettant de doser une faible quantité de microbes.

Les autopsies se feront à la troisième semaine après la tuberculisation avant que les lésions soient trop importantes et trop évoluées pour observer une différence pathologique entre les deux groupes.

Comme nous n'avons pas constaté de différences sensibles entre le groupe traité pendant 14 jours et l'autre pendant 28 jours, nous décidons de faire porter la seconde expérience sur deux séries d'animaux : la série témoin et la série cortisonée. Nous augmentons également la durée des injections d'hormone à 50 jours, ce qui représente presque toute la durée de l'expérience.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Méthode et technique

Nous choisissons 48 cobayes pesant 350 à 450 gr. en moyenne et nous les soumettons à une réaction à la vieille tuberculine Berna (1000 UT = 0,1 cc. dilué $\frac{1}{10}$) dont la lecture est négative après 48 heures chez tous ces animaux.

Pour les besoins de l'expérience, ils sont répartis dans quatre cages et reçoivent une nourriture variée deux fois par jour (fourrage, betteraves, pain sec, flocons d'avoine). La moitié du lot subit pendant 13 jours un traitement préalable à la cortisone (5 mg. par jour), injections qui se font alternativement dans la cuisse droite et gauche. Après ce traitement, les 24 cobayes cortisonés et les 24 autres témoins sont tuberculisés avec une solution diluée de bacilles provenant d'une souche H 37 Rv et contenant environ 5000 bacilles par cc. Les injections de cortisone sont continuées jusqu'à la fin de l'expérience.

Après trois semaines d'infection, on procède tous les 7 jours à l'autopsie de 6 cobayes de chaque série. Pour chaque animal, on fait un examen histologique de la rate et des ganglions ; lorsque la lésion est purulente, on fait un examen bactériologique que l'on colore par la méthode de Ziehl pour vérifier la présence de bacilles aar. Dans cette seconde inoculation, nous avons préféré prendre une souche de bacilles connue telle que la H 37 Rv qui a été utilisée dans tous les travaux précédents, de préférence à une souche humaine dont nous ne connaissons pas toujours les caractères.

Résultat

Tout au cours de l'expérience, nous avons pu mettre en évidence l'effet néfaste de l'administration de cortisone sur le poids des cobayes. Pesés chaque semaine, nous avons établi une moyenne de l'augmentation du poids dans chaque série et établi une courbe (figure 1). Comme on peut le voir sur le schéma, les animaux n'ayant pas subi de traitement hormonal ont eu une augmentation plus régulière et plus grande de leur poids.

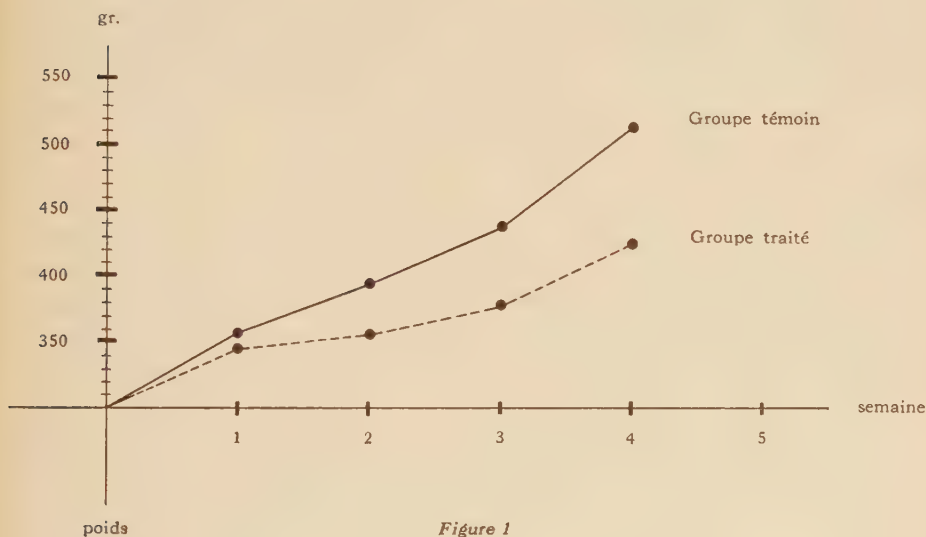


Figure 1

Déjà après la troisième semaine, nous avons constaté un amaigrissement chez certains animaux de la série cortisonée. A. G. Karlson et J. Gainer constatent le même effet sur le poids des cobayes dans une expérience semblable (16).

Morts d'animaux en cours d'expérience

Deux animaux sont morts de maladie intercurrente. Ils sont morts trop tôt au cours de l'expérience pour pouvoir être utilisés dans les résultats.

Histologie de la surrénale

En nous référant à des coupes d'organes normaux, nous avons procédé à des examens histologiques sur des surrénales de cobayes traités. Après 15 injections de cortisone à raison de 5 mg. par jour, nous constatons que la zone fasciculée présente une nette augmentation du volume et du nombre des vacuoles protoplasmiques. La zone glomérulée et la zone réticulée ne présentent aucune particularité.

Après 30 injections à la même dose, nous trouvons dans la zone fasciculée une augmentation des vacuoles protoplasmiques ; certains éléments cellulaires sont en nette dégénérescence graisseuse. Il n'y a guère d'augmentation des couches des spongiocytes par rapport à l'examen précédent. Les zones glomérulée et réticulée ne présentent aucune particularité.

Première série

Après trois semaines d'inoculation, nous tuons au gaz d'éclairage 6 cobayes témoins et 6 cobayes ayant reçu 33 injections de cortisone chacun.

	EXAMEN MACROSCOPIQUE	EXAMEN HISTOLOGIQUE
TÉMOIN	<i>Ganglions</i> : inguinaux droits grossis ; iliaques grossis. <i>Rate</i> : s. p. <i>Foie</i> : s. p.	<i>Ganglions ing.</i> : nodules épithéloïdes au centre formé de polynucléaires avec nécrose chez 4 cobayes ; bacilles aar chez 2 cobayes. <i>Rate</i> : hyperplasie réticulaire diffuse. <i>Foie</i> : —
TRAITÉ	<i>Ganglions</i> : inguinaux faiblement grossis ; pas de ganglions iliaques atteints. <i>Rate</i> : s. p. <i>Foie</i> : s. p.	<i>Ganglions ing.</i> : follicules atypiques avec bacilles aar ; quelques follicules tuberculoïdes avec nécrose. <i>Rate</i> : hyperplasie réticulaire diffuse. <i>Foie</i> : —

Examen bactériologique : comme aucun ganglion n'était purulent nous n'avons pas pu faire de frottis.

Commentaires

Après trois semaines, les lésions apparentes dans les deux séries sacrifiées sont minimales. Lors de l'autopsie, on constate que les ganglions du groupe cortisoné sont plus faiblement grossis que ceux du groupe témoin. Seul le microscope nous révèle quelques nodules épithéloïdes dans les ganglions de part et d'autre. Il apparaît cependant une différence : nous trouvons des bacilles aar en plus grande quantité dans le groupe traité.

Deuxième série

Après quatre semaines d'inoculation, nous tuons au gaz d'éclairage 6 cobayes témoins et 6 cobayes ayant reçu 41 injections de cortisone chacun.

	EXAMEN MACROSCOPIQUE	EXAMEN HISTOLOGIQUE
TÉMOIN	<i>Ganglions ing.</i> : ils sont purulents chez 4 cobayes et sont de la grosseur d'un pois. <i>Rate</i> : s. p. <i>Foie</i> : s. p.	<i>Ganglions</i> : follicules tuberculoïdes avec quelques cellules en voie de nécrose. <i>Rate</i> : hyperplasie réticulaire diffuse. On trouve des follicules tuberculoïdes dans 2 rates. <i>Foie</i> : —
TRAITÉ	<i>Ganglions ing.</i> : purulents chez 5 cobayes avec 2 abcès de fixation. <i>Rate</i> : s. p. <i>Foie</i> : s. p.	<i>Ganglions</i> : follicules tuberculoïdes avec cellules en voie de nécrose. <i>Rate</i> : s. p. <i>Foie</i> : —

Examen bactériologique : Ziehl + dans les deux groupes.

Commentaires

Après quatre semaines, les lésions apparaissent en général sous forme d'adénite inguinale purulente ; les frottis de ganglions colorés au Ziehl montrent des bacilles aar en très faible quantité. Mais là aussi nous ne constatons aucune différence entre les deux séries. L'examen histologique de la rate ne montre aucune atteinte nette de cette glande : c'est une rate de stase sans particularité. Seuls les ganglions inguinaux qui n'étaient pas purulents ont été examinés histologiquement : dans ce cas, on a pu voir des follicules tuberculoïdes accompagnés de bacilles aar.

Troisième série

Après cinq semaines d'inoculation, nous examinons de la même façon 6 cobayes témoins et 6 cobayes cortisonés depuis 48 jours.

	EXAMEN MACROSCOPIQUE	EXAMEN HISTOLOGIQUE
TÉMOIN	<i>Ganglions ing.</i> : ils sont tous fortement purulents. 6 cobayes présentent une adénite trachéo-bronchique. <i>Rate</i> : quelques granulations de la grosseur d'une tête d'épingle chez 1 cobaye. <i>Foie</i> : idem.	<i>Ganglions</i> : — <i>Rate</i> : follicules tuberculoïdes ; peu de bacilles aar. <i>Foie</i> : —
TRAITÉ	<i>Ganglions ing.</i> : tous faiblement purulents ; adénite trachéo-bronchique. <i>Rate</i> : quelques granulations de la grosseur d'une tête d'épingle chez 3 cobayes. <i>Foie</i> : idem.	<i>Ganglions</i> : — <i>Rate</i> : follicules tuberculoïdes avec nécrose ; peu de bacilles aar. <i>Foie</i> : dégénérescence graisseuse.

Examen bactériologique : Ziehl + dans les deux groupes.

Commentaires

Après cinq semaines, les lésions ne semblent guère différer des lésions de la semaine précédente. La tuberculose progresse cependant dans les organes nobles ; chez les cobayes cortisonés, bien que de nombreux ganglions soient très peu caséifiés, la rate de certains est couverte de granulations visibles à l'œil nu. L'examen histologique nous révèle la présence de follicules tuberculoïdes dans la rate avec quelques rares bacilles aar. Le foie est sans particularité. Il semblerait qu'à l'examen macroscopique les granulations seraient plus nombreuses et plus étendues chez les animaux traités à la cortisone que chez les témoins, mais l'examen histologique ne le confirme pas.

Quatrième série

Nous plaçons ensuite les 10 derniers cobayes dans une cage et nous continuons à les nourrir deux fois par jour ; ils ne reçoivent plus d'injection de cortisone.

Nous espérons que les lésions tuberculeuses évolueront jusqu'à la mort et qu'elle sera plus rapide chez le cobaye tuberculeux et cortisoné.

4 animaux meurent pendant les mois qui suivent de maladie intercurrente et, par conséquent, nous les excluons de l'expérience.

Sur les 6 animaux qui restent, 3 meurent de tuberculose et sept mois après le début de l'inoculation, nous décidons de tuer les 3 derniers animaux vivants.

Résultat des autopsies

Animaux témoins :

1. Cobaye mort six mois après l'inoculation.
Autopsie : ganglions non purulents ;
rate : nodules blanchâtres ;
foie : idem ;
poumons : granulations de différentes grosseurs.
Histologie : tuberculose avancée avec destruction des organes (Ziehl +++).
2. Cobaye tué sept mois après l'inoculation.
Autopsie : ganglions inguinaux scléreux avec fistules ;
rate : granulations blanchâtres ;
foie : idem ;
poumons : idem.
Histologie : ganglions scléreux ;
rate et foie : sans particularité ;
pas de bacilles aar (Ziehl 0).
3. Cobaye tué sept mois après l'inoculation.
Autopsie : ganglions scléreux ;
rate : augmentée ;
foie : granulations blanchâtres.
Histologie : tuberculose généralisée avec peu de bacilles aar ;
bronchopneumonie banale (Ziehl + et Gram + : nombreux cocci).

Animaux cortisonés :

4. Cobaye mort quatre mois après l'inoculation.
Autopsie : ganglions purulents, volume d'une noisette ;
rate : nombreuses granulations avec quelques centres purulents ;
foie : nombreux nodules blanchâtres ;
poumons : idem.
Histologie : tuberculose ayant envahi l'organisme (Ziehl +).

5. Cobaye mort cinq mois après l'inoculation.

Autopsie : ganglions inguinaux nécrosés ;
rate : nombreux nodules blanchâtres de la grosseur d'une tête d'épingle ;
foie : idem ;
poumons : cavernes et nodules en surface.

Histologie : tuberculose exsudative ayant envahi l'organisme par contact de voisinage (Ziehl +++).

6. Cobaye tué sept mois après l'inoculation.

Autopsie : ganglions scléreux et purulents ;
rate : nodules blanchâtres ;
foie : s. p.
poumons : grisâtres avec nodules blanchâtres (Ziehl +++).

Histologie : tuberculose en évolution ; nombreux bacilles aar.

Commentaires

Il est difficile de tirer des conclusions valables sur un aussi petit nombre d'animaux, mais il semblerait que dans cette dernière série la tuberculose ait évolué avec plus de facilité chez les animaux traités, provoquant la mort de deux cobayes sur trois ; au contraire, dans le groupe témoin les lésions sont moins graves et n'ont causé la mort que d'un cobaye sur trois. Particulièrement l'un d'entre eux montre des lésions scléreuses comme si la tuberculose était en régression et en voie de guérison.

L'examen microscopique montre que nous trouvons de plus grandes quantités de bacilles aar chez les animaux traités. La diffusion des microbes aurait-elle été favorisée par le traitement hormonal ? Il est difficile de répondre.

CONCLUSIONS

Un certain nombre d'auteurs ont pensé que la cortisone, du fait de son action sur le métabolisme des glucides et des protides, de son influence sur les réactions tissulaires inflammatoires, pouvait bloquer la défense cellulaire. Les organismes traités seraient d'autant plus facilement envahis par les agents microbiens que les doses de cortisone seraient plus élevées.

Ces constatations ont conduit les expérimentateurs à traiter des souris et des cobayes avec cette hormone. On leur injectait ensuite des bacilles tuberculeux avec l'espoir que l'infection expérimentale serait accélérée et qu'il serait ainsi possible de faire des diagnostics plus précoces.

Dans l'ensemble, cette hypothèse s'est révélée exacte ; malheureusement les travaux publiés ne concordent pas toujours dans leurs conclusions et sont même parfois contradictoires.

Dans notre expérimentation, nous avons injecté à des cobayes 5 mg. de cortisone par jour et par animal, ceux-ci recevant un peu plus tard une quantité minime de bacilles tuberculeux.

Dans une première expérience portant sur 21 cobayes, 6 animaux reçoivent chacun 5 mg. de cortisone pendant 14 jours. 6 autres animaux reçoivent une même dose de cortisone pendant 28 jours ; ces deux groupes sont tuberculisés avec des bacilles de Koch humains, en même temps que le dernier groupe témoin de 9 animaux qui ne reçoivent pas de cortisone. Aux sixième, septième et huitième semaines, on sacrifie un lot de cobayes de chaque groupe : les cobayes témoins présentent des lésions tuberculeuses typiques. Les cobayes cortisonés présentaient les mêmes lésions.

Dans une seconde expérience portant sur 48 cobayes, la moitié des animaux reçoit 5 mg. de cortisone par jour pendant 13 jours et tous les animaux (cortisonés et non cortisonés) sont tuberculisés à ce moment. On laisse évoluer la maladie pendant trois semaines ; puis on procède chaque semaine à l'autopsie de 6 cobayes de chaque série et on pratique un examen histologique de la rate et des ganglions.

Il apparaît que dans l'ensemble, les injections de cortisone ont réduit le taux de survie des cobayes, puisque certains sont morts aux quatrième et cinquième mois, alors que dans le groupe témoin il a fallu attendre six mois environ.

Cependant, nous n'avons pas constaté de différence dans l'étendue des lésions observées à l'autopsie entre le groupe témoin et le groupe traité et la dissémination des bacilles dans l'organisme des cobayes ne s'est pas produite comme nous l'espérions. Ces observations restent en accord avec celles de la plupart des autres auteurs, car les résultats dépendent principalement des conditions d'expérience et de l'espèce animale (17).

Quant à notre but, il est évident que nous n'avons pas pu raccourcir la période d'incubation de la tuberculose chez le cobaye et la porter à deux ou trois semaines.

Nous arrivons donc aux mêmes conclusions que les auteurs danois Jorgensen et Ringsted : les injections répétées de cortisone n'ont pas pu accélérer l'évolution de la tuberculose chez le cobaye. Nous n'avons pas pu activer le diagnostic de cette maladie en laboratoire, mais il est évident que même si nous y étions parvenus, cette méthode serait restée une méthode d'exception par les complications et les frais qu'elle aurait entraînés.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Ch. Rivière, M. Thely et G. Gautron, *C. R. Acad. Sci.*, 1947, 224, 1856.
- (2) P. Hauduroy, W. Rosset, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1948, 75, p. 67.
- (3) H. J. Corper, M. L. Cohn, *Am. Rev. Tuberc.*, janv. 1951, 63 : 108-115.
- (4) D'Arcy Hart and Rees, *The Lancet*, 1950, II (391).
- (5) D. Spain and N. Molomut, *Am. Rev. of Tuberculosis*, 1950 - Nb. 4 - Vol. 62.
- (6) Coste et Bourgeois, *Rev. de la Tuberculose*, 1951, 15 (698).
- (7) Le Maistre and Tompsett, *Am. Rev. of Tub.*, 64, 1951 (295).
- (8) Michael - Cummings - Bloom, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 75 - 613 - 618.
- (9) Winner and Evans, *Tubercle*, 1952, XXXIII, 239.
- (10) Bloch - Vennesland - Gurney, *J. of lab. and cl. Med.*, 1951, 38 (133).
- (11) Scheldon - Cumming - Evans, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 75 - 616 - 618.
 Paraff - Desbordes, *Presse médicale*, 1951 - 59 - N° 11 (211).
 Solotorovsky - Gregory - Stoerk, *Proc. Soc. Biol. Med.*, fév. 51.
 Pierre Brygoo, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1953, 84 (924).
 Houghton - Davies, *Tubercle*, janv. 54, XXXV (2).
 Birkhans, *Am. Rev. Tub.*, 1954, 69 (511).
 Davies - Nassan - Houghton, *Tubercle*, janv. 55, XXXVI (23).
- (12) E. Barré, A. Danrigal, J. L. Richier, *Revue de la Tub.*, 1955, N° 6.
- (13) J. B. Jorgensen and Ringsted, *Acta path.*, XXXII, Fasc. 4.
- (14) Engbaek, Friis, Teilum, *Acta path. et microbiol. Scand.*, 31, 317 - 1952.
- (15) J. Paraff, *La Tuberculose du cobaye*, Edition Masson.
- (16) A. G. Karlsen and J. H. Gainer, *Dis. of Chest.*, 1951, 20, 469.
- (17) W. E. Dye - G. L. Holby - G. Middlebrook - F. Princi - G. P. Youmans - W. Steenken, *Am. Rev. Tub.*, 66, 1952 (257).

